Aus der Universitätsfrauenklinik zu Frankfurt am Main
(Direktor: Professor Dr. Dr. H. Guthmann)

Die Wirkung des α-Tokopherolacetates auf den Cholesterinspiegel des Blutserums bei peroraler Zufuhr.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
zu Frankfurt a. M.

Vorgelegt von
KURT HOFFMANN
aus Wiesbaden-Biebrich

Frankfurt am Main
März 1941

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
zu Frankfurt a. M.

Referent: Oberarzt Dr. F. Stähler

Korreferent: Oberarzt Dr. H. Kramann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Wirkung des α-Tokopherolacetates auf den Cholesterinspiegel des Blutserums bei peroraler Zufuhr.

Allgemeines.

Im Jahre 1922 beobachteten Evans und Bishop, daß bei Ratten zur normalen Fortpflanzung ein Diätfaktor erforderlich ist, der in Samenölen (grüne Gemüse, Salate, pflanzliche Fette und Oele, Vollkornbrot) vorkommt. Dieser Vitamin E genannte Stoff ist den heutigen Erkenntnissen nach mit dem α-Tokopherol identisch. Es handelt sich um ein dickflüssiges Oel, das in Alkohol, Aether und Fetten löslich und säure-, alkali- und thermoresistent ist. Durch Sauerstoff wird es zerstört. Fernholz, John und Karrer deckten 1938 seine Konstitution auf, wonach es sich um ein Chromanderivat handelt.

Die Resorption dieses Stoffes im Darm ähnelt der Fettresorption und findet nur bei Anwesenheit von Gallensäuren statt. Er wird in erster Linie in Placenta und Hypophysenvorderlappen gespeichert, überschüssige Mengen werden mit dem Stuhl und in der Milch ausgeschieden. Nach Sturm ist das Vorhandensein gesunder Keimdrüsen Vorbedingung für die Wirkung des Vitamins E. Dieses Vitamin hält die Funktion der endokrinen Drüsen aufrecht, die in direkter Beziehung zu den Genitaldrüsen stehen. Nach dem gleichen Autor scheint das Vitamin E nach den unten zu schildernden Ausfallsbedingungen vornehmlich als Katalysator des Hypophysenvorderlappens zu fungieren, woraus sich der Einfluß auf die Keimdrüsen und auch auf die Schilddrüse erklärt.

Vitamin E-freie Ernährung zeitigt in der Rattenhypophyse die sogenannten Kastrationszellen sowie den Verlust der Granulation der spezifischen eosinophilen und basophilen Zellen. Die Produktion des Vorderlappens an gonadotropem Hormon sinkt. Azoospermie, Atrophie der Samenkanälchen und schließlich irreparabler Schwund der Spermatidenkerne finden sich in den Keimdrüsen des Männchens, während E-frei ernährte Weibchen die sogenannte Resorptionssterilität als typisches Symptom zeigen. Als weitere Folge bilden sich bei beiden Geschlechtern Degenerationen an den Hintersträngen mit Ataxie und Parese, außerdem in den Skelettmuskeln alimentäre Muskeldystrophie aus, die durch α-Tokopherol heilbar sind.

Ob auch für den Menschen das Vitamin E einen unentbehrlichen Wirkstoff darstellt, ist trotz günstiger therapeutischer Erfahrungen bisher nicht erwiesen. Das wesenlichste klinische Anwendungsgebiet liegt heute in der Behandlung des habituellen Abortes. Auf anderen Gebieten fehlen genügende Erfahrungen.

Bei unseren Versuchen wurde α-Tokopherolacetat verwendet, in Form von Ephynal, das uns die Herstellungsfirma Hoffmann-La Roche in liebenswürdiger Weise zur Verfügung stellte.

Wir haben uns nun zur Aufgabe gestellt, eine eventuelle Einwirkung des α-Tokopherolacetates auf den Cholosteringehalt des Blutserums aufzuklären. Diese Einwirkung wäre auf dem Umweg über die Keimdrüsen bezw. deren übergeordnete Zentren denkbar, wie aus der später erwähnten Arbeit von Kaufmann hervorgeht.

Die nun folgenden kurzen Ausführungen über den heutigen Stand der Cholesterinforschung sind zum größten Teil dem „Lehrbuch der Speziellen pathologischen Physiologie" entnommen.

Der erwachsene Mensch nimmt täglich bei gemischter Kost etwa 0,2—0,3 g, bei fettreicher Kost bis zu 1,4 g Gesamtcholesterin auf. Dieses gelangt teils frei, teils verestert mit zahlreichen Nahrungsmitteln, insbesondere Eigelb, Butter, Lebertran und Schweinefett in den Körper. Die Resorption des Cholesterins geht, wie die aller übrigen Lipoide, auf dem Weg der Spaltung durch Lipasen und Esterasen vor sich; dabei ist für die Aufnahme des Cholesterins im Darm die Gegenwart von Galle zur ausreichenden Emulsionsbildung und von Fett, das die Sterine zur Lösung bringt, notwendig. Im intermediären Stoffwechsel findet sich Cholesterin überwiegend in Esterform in den Körperflüssigkeiten. Gehirn, Ovar und Nebenniere sind besonders cholesterinreich. Nebennierenrinde ist sowohl Bildungsstätte, als auch Depotorgan des Cholesterins, das wahrscheinlich durch die hormonale Funktion der Nebennierenrinde aktiviert wird. Von den Körpersäften zeichnet sich besonders die Galle durch ihren hohen Cholesteringehalt aus. Im Blut findet sich eine Cholesterinmenge von 100—200 mg %, die im Gegensatz zu den wechselnden Cholesterinmengen in den Körperorganen auffallend konstant gehalten wird; man kann daher für den Cholesterinspiegel einen besonderen Regulationsmechanismus annehmen, der wahrscheinlich von der Leber endokrin gesteuert wird, aber auch von der Schilddrüse beeinflußt werden kann. Für die klare Lösung des Cholesterins im Blut spielen besonders die Gallensäuren eine große Rolle. Alimentäre Einflüsse, der Menstrualzyklus, der eine Senkung des Blutcholesterins während der Menstruation mit sich bringt, und die Schwangerschaft, bei der eine Erhöhung des Blutcholesterins zu beobachten ist, sind die physiologischen Faktoren, die eine vorübergehende Schwankung bedingen.

Da die intermediären Cholesterinstoffwechselwerte auch bei cholesterinfreier oder cholesterinarmer Kost nahezu unverändert bleiben, muß dem Köper die Fähigkeit zur Sterinsynthese, zum Aufbau der hydrierten C-Atomringe, zuerkannt werden. Im Hinblick auf die sonstige Acyklopoese ist diese Fähigkeit des Körpers besonders bemerkenswert. Eine Aufspaltung des Sterinringes im intermediären Stoffwechsel ist nicht bekannt. Der Organismus vermag das Sterin auf-, aber nicht abzubauen.

Der Dickdarm ist die wichtigste Ausscheidungsstätte des Cholesterins, das hier entweder rückresorbiert, oder durch die Wirkung von Bakterien in Koprosterin übergeführt und mit dem Kote aus dem Körper eliminiert wird. Die Funktion des Cholesterins ist wie die aller Lipoide in erster Linie eine physikalisch-chemische. Seine absorptive Fähigkeit, die Eigenschaft, die Oberflächenspannung herabzusetzen, gegenüber elektrischen Einflüssen zu isolieren, den Ionenausgleich zwischen Zelle und Medium zu regulieren, lassen größte Wirkungsmöglichkeiten vermuten. Von den zahlreichen Theorien über die Cholesterinwirkung sei nur die hypothetische Wirkung gegen die Bakterientoxine und Schlangengifte und die daraus spekulativ abgeleitete Bedeutung des Cholesterins für Immunisierungsvorgänge und für die Bildung von Antikörpern erwähnt. Während sich bei Nephrosen, Urämie, Diabetes, Lebererkrankungen (besonders Ikterus), Gravidität und in manchen Fällen von Arteriosklerose und Hypertonie, sowie bei Cholesterinablagerungsstörungen eine Hypercholesterinämie findet, tritt bei fettarmer Ernährung, Anämien, Kachexie nach schweren Infekten (bei anfänglicher Vermehrung), und im anaphylaktischen Schock eine Hypocholesterinämie auf; manche Lebererkrankungen bringen eine Cholesterinesterverminderung mit sich.

Der Sterinring spielt im Organismus nicht nur in Form des Cholesterins eine überaus große Rolle, sondern ist Ausgangsstoff für viele lebenswichtige Hormone, Vitamine und physiologische und pathophysiologische bedeutsame Verbindungen. Die Sterine sind die Grundkörper der Natur, die der pflanzliche und tierische Organismus aufbauen und mannigfaltig variieren kann, z. B. Ergosterin, D-Vitamin, die Nebenschilddrüsenhormone Tachysterin und Toxisterin, Genine und Sexualhormone. Wichtig ist noch die Erwähnung des Lipochromfarbstoffes Xanthophyll, der dem Karotin nahe verwandt ist und zum Antisterilitätsvitamin E in ähnlicher Beziehung steht wie das Karotin zum Vitamin A.

Methode der Cholesterinbestimmung.

2 ccm Blutserum wurden in ein Kölbchen von 100 ccm Inhalt gebracht, 20 ccm 25% Kalilauge hinzugefügt und das Gemisch nahezu 3 Stunden im Wasserbad zerkocht. Nach dem Abkühlen wurde das alkalische Gemisch mit 100 ccm Chloroform ausgeschüttelt, und zwar mittels eines Scheidetrichters, wobei die 100 ccm Chloroform in kleinen Mengen Verwendung fanden. Der ausgeschüttelten Chloroformlösung wurden zur Entfernung des Wassers 5—10 g wasserfreies Natriumsulfat zugesetzt. Das Gemisch wurde alsdann durch ein trockenes Filter in einen Meßkolben filtriert und mit Chloroform auf 100 ccm aufgefüllt. Mit dem zuletzt verwendeten Chloroform wurde auch das Filter ausgespült. 5 ccm dieser Chloroformlösung wurden in einen Meßkolben gebracht, 2 ccm Essigsäureanhydrid und 0,1 ccm konz. Schwefelsäure zugegeben und dann das Gemisch unter der Wasserleitung 30 Sekunden geschüttelt, nachdem der Kolben vorher verschlossen worden war. Der Kolben kam darauf in ein Wasserbad von 20—21 Grad und wurde dann ins Dunkle gestellt. Nach 20 Minuten wurde eine Glasstopfenküvette gefüllt und sofort kolorimetriert. Der Eichkurve entnahm man den Cholesteringehalt von 5 ccm Chloroformlösung. Zur Umrechnung auf 100 ccm Blut wurde der gefundene Wert mit1000 multipliziert. Bei der Arbeit wurde besonders darauf geachtet, daß die benutzten Gefäße und Pipetten absolut trocken waren.

Kritik dieser Cholesterinbestimmungsmethode.

Da es sich um eine kolorimetrische Methode handelt, läßt sich ein gewisser Ablesefehler nicht vermeiden. Um diesen Fehler möglichst klein zu gestalten, wurden alle Ergebnisse von zwei Personen abgelesen. Die Genauigkeit des Ablesens wurde durch verschiedene Versuche nachgewiesen. Die beiden Personen lasen jeweils 3 Werte ab, nahmen von den 3 Ergebnissen den Mittelwert und bestimmten von den beiden ermittelten Endergebnissen nochmals den Mittelwert. Auf diese Weise wurde jedes einzelne Resultat der nachstehenden Versuche festgestellt. Die Ableseunterschiede überschritten in keinem Fall 4 Teilstriche, wobei zu erwähnen ist, daß 1 Teilstrich der Ableseskala ungefähr einem Wert von 5 mg% Cholesterin entspricht. Durch den schon genannten Mittelwert wurde dieser Fehler soweit wie möglich ausgeglichen. Störend wirkte beim Ablesen, daß die Farben

nicht immer genau übereinstimmten, insbesondere bei niedrigen Werten, so daß man photometrisch, also auf gleiche Lichtstärke, einstellen mußte. Man kann behaupten, daß die Ablesegenauigkeit proportional dem steigenden Prozentgehalt an Cholesterin ansteigt. Probeweise wurden Vergleichslösungen mit reinem Cholesterin hergestellt und im Vergleich mit dem Keil eine Uebereinstimmung bis auf 3 Teilstriche festgestellt. Die Ablesegenauigkeit wurde weiterhin dadurch geprüft, daß die einzelne ablesende Person an den übereinstimmenden Punkt der beiden Lösungen sowohl vom Dunklen, als auch vom Hellen herkommend heranging. Auch hier wurde keine größere Differenz als 3 Teilstriche festgestellt. Diese Methode wurde ebenfalls bei jedem einzelnen abzulesenden Wert angewandt. Parallelbestimmungen mit gleichen bzw. verschiedenen Mengen Serum ergaben beispielsweise folgende Ablesezahlen:

1. 76 und 77
2. 64 „ 66
3. 62 „ 60
4. 72 „ 72 (2 ccm und 1 ccm Blutserum).

Außerdem wurden in mehreren Fällen nach dem Ausschütteln des Cholesterins 2 Farblösungen hergestellt, die folgende Werte ergaben:

1. 63 und 65
2. 67 „ 68
3. 60 „ 59
4. 70 „ 72.

Um festzustellen, ob die von uns gefundenen Veränderungen des Cholesterinspiegels des Blutes überhaupt auf eine spezifische Wirkung des E-Vitamins (α-Tokopherolacetat) zurückgeführt werden können, wurde bei mehreren Patienten an 2 aufeinanderfolgenden Tagen Blut entnommen, ohne daß zwischendurch Ephynal verabreicht wurde, und nachher folgende Werte gefunden:

1. 77 und 75
2. 62 „ 59
3. 70 „ 71
4. 73 „ 76
5. 72 „ 75
6. 65 „ 67
7. 80 „ 80
8. 63 „ 64
9. 60 „ 63.

Umgerechnet auf mg % Cholesterin ergibt sich folgende Tabelle, die in Abbildung 1 graphisch dargestellt ist:

1.	Pat.	H.	Pubertätsblutung	120	und 130	mg %
2.	„	S.	Labienabszeß	204	„ 222	„
3.	„	K.	Urethralpolyp	160	„ 154	„
4.	„	K.	Verwachsungsbeschwerden nach Operation	125	„ 142	„
5.	„	M.	Parametritis	146	„ 130	„
6.	„	V.	Mastitis	188	„ 178	„
7.	„	F.	Abort	102	„ 102	„
8.	„	T.	Adnexitis	200	„ 193	„
9.	„	J.	Gravidität	215	„ 200	„

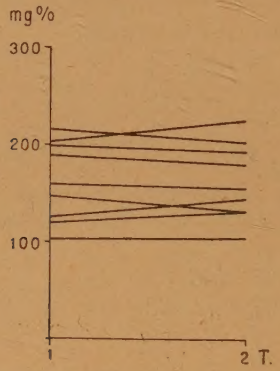

Abb. 1: Ohne Zufuhr von α-Tokopherolacetat überschreiten die Schwankungen des Cholesterinspiegels im Blut an verschiedenen Tagen nicht 18 mg. %.

Alle diese gefundenen Werte liegen innerhalb der Fehlergrenze. Im Vergleich zu den ermittelten Ergebnissen nach Gaben von α-Tokopherolacetat (Ephynal) kann man nicht an einer Einwirkung auf den Blutcholesteringehalt zweifeln.

Um noch eine andere Fehlermöglichkeit auszuschalten, wird hierbei auf die Arbeit von M. Knell (Archiv für Gynaekologie B. 150/S. 176) „Beeinflußt das spezifische Hormon des Corpus luteum den Blutcholesteringehalt?" hinzuweisen sein, in der festgestellt wird, daß bei Kaninchen nach mehreren aufeinanderfolgenden Blutentnahmen vom dritten bis zum vierten Tag ab eine Aderlaßlipämie auftritt, bei der der Blutcholesteringehalt mäßig ansteigt. Es muß besonders betont werden, daß diese Lipämie nur nach mehreren Blutentnahmen beobachtet wurde. Außerdem muß man darauf hinweisen, daß diese Blutentnahme

beim Kaninchen im Verhältnis zur Gesamtblutmenge einen bedeutend größeren Eingriff darstellt als beim Menschen. Die starken Schwankungen bei unseren nachstehend angegebenen Versuchen können daraus also kaum erklärt werden, denn in allen Fällen der oben genannten Arbeit konnten nur geringe Anstiege beobachtet werden.

Zur Methodik der Versuchsdurchführung ist noch zu erwähnen, daß die Blutentnahmen durchweg bei nüchternen Patienten vorgenommen wurden, und zwar immer unter gleichen Bedingungen, d. h. bei schwerkranken Patienten im Bett, während bei Leichtkranken die Entnahme im Laboratorium vorgenommen werden konnte.

Bei den Versuchen mit synthetischem E-Vitamin wurden pro Tag 10 Tabletten Ephynal (1 Tablette enthält 3 mg α-Tokopherolacetat). Die Tabletten wurden zu je 3, 4 und 3 Stück über den Tag verteilt verabreicht.

Die Patienten erhielten eine vorwiegend kohlehydratreiche Kost, welche bekanntlich keinen wesentlichen Einfluß auf den Cholesterinspiegel des Blutes ausübt, sodaß durch die Ernährung die großen Schwankungen des Blutcholesterinspiegels, die von uns beobachtet wurden, auf keinen Fall erklärt werden können.

Sexualhormone und Blutcholesterinspiegel.

Ich möchte noch die Ergebnisse von 2 Arbeiten, die sich mit der Einwirkung von Sexualhormonen auf den Blutspiegel befassen, anführen. M. Knell, die Versuche bei Ratten durchführte, lehnt eine Wirkung des Corpus luteum-Hormons auf den Cholesterinblutspiegel ab. Kaufmann hingegen ist in seiner Arbeit „Beziehungen zwischen weiblichem Sexualhormon und Blutcholesterin", Beitr. z. path. An. 84, 453 (1930) anderer Ansicht. Er fand in der zweiten Schwangerschaftshälfte eine Steigerung des Blutcholesterins gegenüber Nichtschwangeren im Durchschnitt um 40 %. Um die Zeit der Menstruation ist in der Mehrzahl bei gesunden normal-cyklischen Frauen ein menstrueller Cholesterinsturz feststellbar, dessen Ausmaß nach Untersuchungen von Kaufmann bis zu 40 % des für die gleiche Frau in zahlreichen Einzelbestimmungen gefundenen Mittelwertes beträgt. Der menstruelle Cholesterinsturz ist danach meist durch ein Absinken des freien Cholesterins im Blut-

serum bedingt. Kaufmann hält es für auffällig, daß in der prägraviden Phase häufig erhöhte Cholesterinwerte und zu gleicher Zeit ein hoher Hormonspiegel im Blute nachweisbar sind. Weiterhin glaubt er die Tatsache nicht übersehen zu können, daß um die Zeit der Menstruation ein Absinken des Blutcholesterins mit dem Absinken des Sexualhormons im Blute nach Versiegen seiner Produktionsstätte, des abblühenden Corpus luteum, konform geht. Er stellte außerdem Korrelationen zwischen Cholesterinämie und dem hohen Sexualhormonspiegel während der zweiten Schwangerschaftshälfte fest. Allerdings glaubt er, daß noch andere Hormone an diesen Umstellungen des Cholesterinhaushaltes beteiligt sind. Mori und Reiß fanden bei Versuchen mit Injektionen von Sexualhormonen bei Kaninchen mathematisch genaue Proportionen zwischen Hormonmenge und Steigerung des Blutcholesterins. Eigene Versuche von Kaufmann am Menschen ergaben, daß sowohl bei Injektionsbehandlung, als auch nach peroraler Zufuhr von Sexualhormon eine Cholesterinanhäufung im Blute eintrat, die nach Aussetzen der Hormonbehandlung wieder absank (Follikelhormon.)

Bei kastrierten Tieren konnte er keine Abweichung der Cholesterinwerte vom Normalen feststellen. In diesem Falle ist kein Einfluß des Ovars auf den Lipoidspiegel des Blutes möglich; er findet trotzdem in der Tatsache, daß nach der Kastration keine bisher erfaßbare gesetzmäßige Aenderung des Blutcholesteringehalts festzustellen ist, keinen Widerspruch zu den oben ermittelten Ergebnissen. Als Resultat seiner Untersuchungen stellt er fest, daß nach Zufuhr von Sexualhormon als spezifisch hormonale Wirkung desselben eine Steigerung des Blutcholesteringehalts zu beobachten ist.

Ergebnisse unserer Versuche.

In der Vorbesprechung wurden mehrere Versuche erwähnt, die zeigten, daß der Cholesterinspiegel des Blutes unter ähnlichen Ernährungsbedingungen an aufeinanderfolgenden Tagen annähernd gleich ist. Als Beweis für die Wirkung des α-Tokopherolacetates wurden nun zwei Versuche wie folgt durchgeführt. An vier aufeinanderfolgenden Tagen wurde das Gesamtcholesterin des Blutes bestimmt. Am Tage nach der zweiten Blutentnahme erhielten die Patienten 10 Tabletten Ephynal. Es

wurde nun fesgestellt, daß der Cholesterinspiegel an den beiden ersten Tagen nahezu gleich hoch war. Am dritten Tage stieg der Cholesteringehalt des Blutes an, dem dann am vierten Tage ein heftiger Abfall folgte. (Siehe Abbildung 2.) Es hat demnach den Anschein, als ob das α-Tokopherolacetat direkt oder indirekt eine cholesterinmobilisierende Wirkung hätte. Der von uns gefundene Abfall bei verschiedenen später erwähnten Versuchen wäre vielleicht mit der Annahme zu erklären, daß in manchen Fällen der Abfall, dem ein Anstieg vorangegangen ist, besonders rasch erfolgte. Diese Annahme würde eine unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeit bei den einzelnen Menschen voraussetzen.

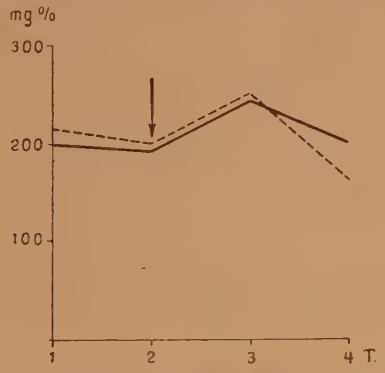

Abb. 2: Auffallende Aenderung des Cholesterinspiegels des Blutserums nach Gabe von 30 mg α-Tokopherolacetat, nachdem an zwei vorangegangenen Tagen ohne Verabreichung von α-Tokopherolacetat das Blutserumcholesterin innerhalb der Fehlergrenze gleichgeblieben war.

Fall 1.

Pat. T. Go-Adnexitis, 36 Jahre, prämenstruelle Phase. Das erste Blutbild wurde 3 Wochen vor dem Versuch, das zweite am letzten Tage des Versuchs bestimmt.

	E.Mill.	Hb.%	L	B.S.G.	R.R.	Temp. Grad
1.	3.6	64	7800	100/135	115/75	36,8
2.	3,8	74	3900	24/54	115/75	36,7

Cholesterinwerte:

1. Tag	200	mg %
2. „	193	„
3. „	244	„
4. „	200	„

Fall 2.

Pat. J. Gravidität mens 4, 44 Jahre.

Die zugehörigen Blutwerte wurden am ersten und vierten Tage des Versuchs bestimmt.

	E.Mill.	Hb.%	L	B.S.G.	R.R.	Temp. Grad
1.	3,7	73	8400	20/46	110/75	36,8
2.	3,3	64	7300	23/51	110/75	36,7

Cholesterinwerte:

1. Tag	215	mg %
2. „	200	„
3. „	250	„
4. „	164	„

Gravidität.

Unsere Versuche bei Gravidität bestätigen die allgemeine Erfahrung, daß der Blutcholesterinspiegel über den Normalwerten liegt.

Bei vier gesunden Schwangeren mens 8—9 konnten wir bei der ersten Untersuchung folgende Werte finden:

1.	Pat.	L.	182	mg %
2.	„	B.	192	„
3.	„	U.	228	„
4.	„	F.	233	„

Nach Gaben von 2×10 Tabl. Ephynal wurde am dritten Tag durchweg eine erhebliche Steigerung des Blutcholesterins festgestellt, wie aus folgenden Zahlen ersichtlich ist:

1.	Pat.	L.	256	mg %
2.	„	B.	244	„
3.	„	U.	244	„
4.	„	F.	303	„

In einem fünften Fall mens 7, kombiniert mit einer Nierenbeckenentzündung (RR 160/90), stieg der Cholesterinspiegel nach Zufuhr von 60 mg α-Tokopherolacetat am dritten Tage an.

Pat. Sch. **1. Tag** 120 mg %
3. Tag 153 „

E. 4.1 Mill. Hb. 77 % L. 5500 Temp. 36,9 Grad.

In den ersten vier Fällen sind keine Blutwerte bekannt, der Blutdruck zeigte keine pathologischen Veränderungen.

In vier weiteren Fällen wurde nach Gabe von 1×10 Tabl. Ephynal am zweiten Tage wieder Blut entnommen und der Cholesteringehalt festgestellt. In den Fällen 1—3 kann man ein Gleichbleiben der Cholesterinwerte annehmen. Es handelt sich um Graviditäten früher Monate. Um auf die Erfahrung der beiden Vorversuche hinzuweisen, kann man eventuell die Annahme nicht ablehnen, daß hier infolge der geringen Dosierung (im Gegensatz zu den fünf anderen Fällen) die Cholesterinwerte nach einem vorausgegangenen Anstieg bereits wieder im Abstieg begriffen sind. Im Fall 4 ist ein heftiger Abfall zu verzeichnen. Bei größeren Dosen und in späteren Monaten der Schwangerschaft scheint demnach die Wirkung des α-Tokopherolacetates nachhaltiger zu sein.

1.	Pat.	B.	**1. Tag**	160	mg %	**2. Tag**	142	mg %
2.	„	K.	„	170	„	„	160	„
3.	„	W.	„	165	„	„	176	„
4.	„	H.	„	250	„	„	200	„

Blutwerte ad 2, 3 und 4.

	E.Mill.	Hb.%	L	B.S.G.	R.R.	Temp. Grad
2.	3,7	73	9200	—	120/80	36,6
3.	3,9	75	7800	—	125/55	36,5
4.	3,5	—	—	50/87	120/60	37,0

Bei den folgenden Fällen wurden überall Blutbild, Blutsenkung und Temperatur mit den gefundenen Ergebnissen verglichen, ohne daß man durchgehend verwendbare Beziehungen feststellen konnte. Ein eventueller Einfluß des roten Blutbildes ist nicht ohne weiteres abzulehnen. M. Bürger konnte bei Versuchen an Kaninchen keine Beziehungen zwischen Cholesteringehalt des Blutserums und Blutdruck feststellen. Andere Autoren hatten derartige Beobachtungen beschrieben.

Abort.

Bei den folgenden Fällen handelt es sich um Aborte zwischen dem zweiten und fünften Monat. Dabei lassen sich keine Beziehungen zwischen dem Alter des Foeten und dem Cholesteringehalt des Blutes erkennen. Untersuchungen ergaben in vier Fällen nach einmaliger Gabe von 10 Tabl. Ephynal ein Absinken des Cholesterinspiegels, und zwar von Werten in mittlerer Höhe. In diesen vier Fällen kann man eine mäßige Anämie nicht übersehen. In einem fünften Fall fand sich bei normalen Blutwerten ein starkes Ansteigen des Cholesterinspiegels. Alle Aus-

gangswerte liegen verhältnismäßig niedrig. Diese Erfahrung ist bereits bekannt und entspricht dem menstruellen Cholesterinsturz bei Absinken des Corpus luteum-Hormons.

1.	Pat.	S.	19	J.	**1. Tag**	136	mg %	**2. Tag**	114	mg %
2.	„	S.			„	140	„	„	80	„
3.	„	A.	38	J.	„	130	„	„	114	„
4.	„	M.	31	J.	„	146	„	„	118	„
5.	„	W.	32	J.	„	148	„	„	210	„

	E.Mill.	Hb.%	L	B.S.G.	R.R.	Temp. Grad
1.	2,6	51	7900	60/106	115/55	36,6
2.	—	60	6900	—	125/90	36,7
3.	3,0	55	14600	32/70	135/85	37,0
4.	3,9	79	5800	28/62	110/80	36,6
5.	4.4	82	6500	24/55	120/65	36,8

In den folgenden Fällen wurden nachstehende Ephynalgaben verabreicht:

Fall 1 2×10 Tabl.
Fälle 2—4 3×10 „
Fall 5 1×10 und an 2 folgenden Tagen je 5 Tabl.

In 3 Fällen fanden wir bei Ausgangswerten um 100 einen Anstieg, während Fall 4 von hohem Niveau absank und Fall 5 im Rahmen der Fehlergrenze gleichblieb.

1.	Pat.	S.	19	J.	**1. Tag**	113	mg %	**3. Tag**	146	mg %
2.	„	F.	20	„	„	170	„	**4. Tag**	119	mg %
3.	„	M.	22	„	„	90	„	„	176	„
4.	„	K.	26	„	„	180	„	„	148	„
5.	„	J.	30	„	„	118	„	„	112	„

	E.Mill.	Hb.%	L	B.S.G.	R.R.	Temp. Grad
1.	3,2	59	10900	11/28	120/90	37,0
2.	4,4	89	5800	1/3	140/100	36,5
3.	3,7	67	15700	55/88	122/70	36,4
4.	3,9	74	11100	36/69	140/80	36,6
5.	3,5	66	7000	20/53	130/90	36,6

Gemischte Diagnosen.

Drei Fälle von glandulär-cystischer Hypoplasie wurden untersucht. Im ersten Fall wurden 1×10 Tabl., im zweiten und dritten 2×10 Tabl. verabreicht. In den Fällen 1 und 2 wurde bei gleichzeitig bestehender mäßiger Anämie ein Absinken des Cholesterinspiegels beobachtet, während im dritten Fall bei normalen Blutwerten ein heftiger Anstieg bemerkenswert war. Da

nach Untersuchungen verschiedener Autoren eine gewisse Abhängigkeit des Blutcholesteringehalts von den Sexualhormonen nicht abgelehnt werden kann, ist es besonders wesentlich zu erwähnen, daß in den beiden ersten Fällen die Krankheitssymptome schon längere Zeit bestehen, sodaß kein Zyklus mehr zu erkennen ist. Im letzten Fall bestehen die Beschwerden erst kurze Zeit. Bei der glandulär-cystischen Hypoplasie handelt es sich bekanntlich um eine Störung im Hormonhaushalt im Sinne einer Unterproduktion von Corpus luteum-Hormon bzw. einer Ueberproduktion von Follikelhormon. Man kann sich aus diesem Grunde vorstellen, daß verschiedene Stadien der Krankheit mit ihren unterschiedlichen Hormonspiegeln die von uns gefundenen Ergebnisse ermöglichen.

1.	Pat.	P. 44 J.	**1. Tag**	170	mg %	**2. Tag**	148	mg %
2.	„	S. 27 „	„	160	„	**3. Tag**	154	„
3.	„	H. 41 „	„	90	„	„	216	„

	E.Mill.	Hb.%	L	B.S.G.	R.R.	Temp. Grad
1.	3,1	57	5100	11/27	125/75	37,0
2.	3,9	77	6000	3/11	125/90	37,0
3.	4,2	85	5100	31/90	130/90	36,5

In den Fällen 1 und 2 wurde zwischen der ersten und zweiten Blutentnahme eine Abrasio vorgenommen. Der Operationstag wurde hier, wie auch in späteren Fällen, in unsere Betrachtungen nicht einbezogen, da an diesem Tage kein Ephynal verabreicht wurde.

Acht Fälle von Sterilisation, Sterilität, Milchstauung, Blutungen unbekannter Genese, Mammaknoten und submucösem Myom ergaben nach Verabreichung von 1×10 Tabl. Ephynal entweder gleichbleibende Werte innerhalb der Fehlergrenze, oder höhere Anstiege, zum Teil bis über 200 mg %. Die Ausgangswerte lagen hierbei durchweg um 100 mg %. In einem neunten Fall (Uterus myomatosus) sank bei bestehender Anämie ein Wert um 150 mg % ab.

1.	Pat.	H. 30 J.	Sterilisation	**1. Tag**	114	mg %	**2. Tag**	223	mg %
2.	„	P. 30 „	Sterilität	„	108	„	„	125	„
3.	„	D. 26 „	Milchstauung	„	72	„	„	112	„
4.	„	K. 37 „	Blutungen	„	69	„	„	122	„
5.	„	K. 47 „	Dauerblutung	„	142	„	„	198	„
6.	„	L. 44 „	Mammaknoten	„	148	„	„	198	„
7.	„	M. 23 „	Probeabr. Op.	„	108	„	„	103	„
8.	„	G. 37 „	Subm. Myom	„	90	„	„	100	„
9.	„	L. 31 „	Ut. myomatos.	„	142	„	„	80	„

	E.Mill.	Hb.%	L	B.S.G.	R.R.	Temp. Grad
1.	3,9	79	9100	7/22	125/80	36,6
2.	4,0	79	3000	7/8	115/80	36,6
3.	3,9	78	—	25/56	115/80	37,0
4.	4,1	82	5900	16/41	—	37,0
5.	3,6	68	—	14/37	160/100	36,7
6.	4,1	78	5400	6/20	135/85	36,8
7.	4,6	90	5300	6/20	125/82	36,8
8.	3,2	59	7400	24/57	—	36,6
9.	3,2	62	7600	7/18	115/80	37,0

Nach Gaben von 2×10 Tabl. und 3×10 Tabl. Ephynal fanden sich, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht, ähnliche Ergebnisse. Allgemein hat man den Eindruck, daß niedrige Werte die Tendenz zum Anstieg haben, während hohe Werte mit Ausnahme der Gravidität eher zum Abfall neigen.

1.	Pat.	S. 44 J.	Ut. myomat.	**1. Tag**	148 mg %	**3. Tag**	126 mg %
2.	„	K. 34 „	Metrorrhagien	„	130 „	„	198 „
3.	„	F. 16 „	Juven. Blutg.	„	75 „	**4. Tag**	148 „
4.	„	S. 26 „	Fluor	„	194 „	„	160 „
5.	„	H. 19 „	Fluor	„	130 „	„	148 „
6.	„	C. 17 „	Mech. Dysmen.	„	176 „	„	158 „

	E.Mill.	Hb.%	L	B.S.G.	R.R.	Temp. Grad
1.	4,0	76	6500	19/45	148/90	36,6
2.	4,2	82	8500	6/15	155/95	36,6
3.	3,8	76	7100	31/63	130/90	36,6
4.	4,6	93	10200	3/8	145/80	36,6
5.	4,5	87	8300	3/12	110/70	37,0
6.	4,0	78	7700	20/48	125/95	36,9

Adnexitis.

Im Verlauf unserer weiteren Arbeit beobachteten wir acht Fälle von spezifischer bzw. unspezifischer Adnexitis.

In 3 Fällen wurden 1×10 Tabl. Ephynal verabreicht; dabei fanden wir in 2 Fällen bei normalen Blutbildwerten eine Steigerung des Blutcholesterins, in einem Falle bei mäßiger Anämie einen geringen Abfall des Wertes.

1.	Pat.	N. 27 J.		**1. Tag**	130 mg %	**2. Tag**	223 mg %
2.	„	S. 17 „		„	111 „	„	160 „
3.	„	J. 30 „		„	148 „	„	120 „

	E.Mill.	Hb.%	L	B.S.G.	R.R.	Temp. Grad
1.	4,2	80	7000	1/4	130/65	37,0
2.	4,1	80	7100	25/56	115/70	36,8
3.	3,3	67	5500	125/130	135/85	36,6

Nach Verabreichung von 2×10 Tabl. Ephynal erhielten wir in 3 Fällen am dritten Tag gleichbleibende Cholesterinwerte, während wir in einem vierten Fall bei mäßiger Anämie das Absinken eines hohen Wertes beobachten konnten.

1.	Pat.	R.	32	J.	**1. Tag**	142 mg %	**3. Tag**	130 mg %
2.	„	Z.	28	„	„	160 „	„	160 „
3.	„	M.	29	„	„	148 „	„	148 „
4.	„	S.	50	„	„	164 „	„	86 „

	E.Mill.	Hb.%	L	B.S.G.	R.R.	Temp. Grad
1.	3,9	79	16800	88/116	—	38,3
2.	4,4	87	12800	14/38	120/60	37,0
3.	4,2	83	8400	18/42	—	37,0
4.	3,8	73	5900	17/45	160/100	36,5

Anschließend folgen 3 Ergebnisse, bei denen je dreimal der Blutcholesterinspiegel bestimmt wurde. In diesen Fällen wurden 10 Tabl. Ephynal gegeben und am folgenden Tage der Cholesteringehalt des Blutserums bestimmt. An den darauffolgenden Tagen wurden je 3 Tabl. Ephynal verabreicht und dann am siebten bzw. achten Tage der Cholesteringehalt bestimmt. In allen 3 Fällen handelt es sich um hohe Ausgangswerte. Es ist auffallend, daß bei der dritten Bestimmung die Ausgangswerte nahezu wieder erreicht werden, nachdem vorher durchweg ein heftiger Abfall festgestellt worden war. Möglicherweise haben die kleinen Mengen keine ausreichende Wirkung. Im ersten Fall handelt es sich um eine Adnexitis, im zweiten um eine Sectio-Appendektomie und im dritten um einen Ileus-Anus praeter.

1.	Pat.	D.	32	J.	**1. Tag**	188 mg %	**2. Tag** 136 mg %	**3. Tag** 164 mg %
2.	„	J.	26	„	„	176 „	„ 125 „	„ 176 „
3.	„	M.	45	„	„	164 „	„ 108	**7. Tag** 160 „

	E.Mill.	Hb.%	L	B.S.G.	R.R.	Temp. Grad
1.	3,8	73	12500	7/18	—	36,5
2.	—	—	6800	124/143	120/70	sept.
3.	4,5	91	10200	5/17	105/70	37,5

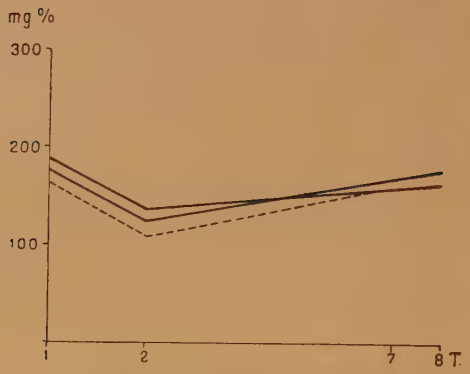

Abb. 3: Starker Abfall hoher Cholesterinwerte des Blutserums nach 30 mg α-Tokopherolacetat, dem bei Weitergabe von täglich 9 mg α-Tokopherolacetat wieder ein Anstieg auf die Ausgangswerte folgt. (3 schwerkranke Patienten mit entzündlichen Prozessen.)

Außerdem wurden zwei weitere Fälle untersucht. Fall 1 ist eine Appendicitis, bei der 1×10 Tabl. verabreicht wurden, während im Fall 2 einer Go.-Endometritis puerperalis 2×10 Tabl. α-Tokopherolacetat gegeben wurden. In beiden Fällen sanken bei mäßiger Anämie die Werte ab.

1. Pat. A. 20 J. **1. Tag** 148 mg % **2. Tag** 125 mg %
2. „ S. 18 „ „ 170 „ **3. Tag** 126 „

	E.Mill.	Hb.%	L	B.S.G.	R.R.	Temp. Grad
1.	4,1	79	7000	10/33	125/80	36,4
2.	3,2	64	7800	73/114	120/80	36,6

Genitalcarcinome.

Bei Carcinomkranken finden wir frühere Ergebnisse bestätigt, hohe Werte fallen ab und niedrige steigen an. In den nun folgenden Fällen wurden bei den 3 ersten 1×10 Tabl. Ephynal, im vierten Fall 1×10 und 2×5 Tabl. verabreicht.

1. Pat. S. 59 J. **1. Tag** 65 mg % **2. Tag** 125 mg %
2. „ L. 45 „ „ 194 „ „ 160 „
3. „ M. 66 „ „ 154 „ „ 142 „
4. „ R. 65 „ „ 136 „ **4. Tag** 102 „

	E.Mill.	Hb.%	L	B.S.G.	R.R.	Temp. Grad
1.	4,0	79	12800	83/120	170/100	37,0
2.	4,7	96	5100	36/68	145/85	36,6
3.	4,6	93	7800	32/63	115/70	36,8
4.	—	90	5100	11/30	135/80	36,6

Bei den nächsten Fällen wurden 2×10 Tabl. Ephynal gegeben. Hier findet sich in einem Falle mit einem sehr niedrigen Cholesterinwert trotz bestehender Anämie ein Anstieg des Blutcholesterins. Bei solchen niedrigen Werten wurde bei allen Versuchen ein Anstieg festgestellt. In einzelnen Fällen wird man bei den Patienten noch mit einer Wirkung der Ovarien zu rechnen haben, bei allen übrigen haben die Ovarien ihre Tätigkeit bereits längere Zeit eingestellt, so daß man in diesen Fällen mit einer Einwirkung des α-Tokopherolacetates über höhere Zentren rechnen muß.

1.	Pat.	Z.	46	J.	**1. Tag**	50	mg%	**3. Tag**	109	mg%
2.	„	S.	66	„	„	176	„	„	210	„
3.	„	A.	33	„	„	136	„	„	170	„
4.	„	S.	52	„	„	114	„	„	194	„
5.	„	K.	52	„	„	226	„	„	126	„
6.	„	S.	54	„	„	210	„	„	188	„

	E.	Mill.	Hb.%	L	B.S.G.	R.R.	Temp. Grad
1.		2,8	47	—	62/88	140/70	37,0
2.		3,4	65	6000	121/136	120/70	36,6
3.		3,8	77	7200	54/97	100/70	36,5
4.		4,2	80	7100	14/38	160/100	36,6
5.		4,5	87	5600	11/30	130/90	36,5
6.		4,4	90	8400	47/87	145/80	36,5

Abschließend läßt sich sagen, daß Beziehungen des weißen Blutbildes, der Blutsenkung, des Blutdrucks und der Temperatur zum Cholesterinspiegel des Blutserums aus unseren Versuchen nicht erkennbar sind. Verschiebungen des Blutcholesterins bei veränderter Blutsenkung wurden durch die beiderseitigen Beziehungen zu den Globulinen nahegelegt, konnten aber nicht bestätigt werden. Die möglichen Einwirkungen des roten Blutbildes sind bereits vorher angezeigt worden.

Die Schwankungen des Cholesteringehaltes des Blutserums nach Gaben von α-Tokopherolacetat liegen in vielen Fällen weit außerhalb der Fehlergrenze der Bestimmungsmethode, so daß man daraus eine Einwirkung desselben auf den Cholesterinspiegel des Blutes annehmen muß.

Besprechung der Ergebnisse.

Bei 61 Patienten wurden Veränderungen des Cholesterinspiegels nach Gaben von α-Tokopherolacetat untersucht. Abschließende Ergebnisse können bei dieser verhältnismäßig kleinen Anzahl von Fällen nicht erwartet werden. Schwierigkeiten waren insbesondere darin zu finden, daß die Versuche am Menschen ausgeführt wurden und somit mehrere Blutentnahmen an aufeinanderfolgenden Tagen auf Widerstand stießen. Andererseits scheiterten größere Versuchsreihen an den hohen Herstellungskosten des α-Tokopherolacetates, das wir hoch dosieren mußten, um eine Veränderung des Cholesterinspiegels zu bewirken. Immerhin lassen die vorliegenden Versuche recht interessante Ergebnisse erkennen.

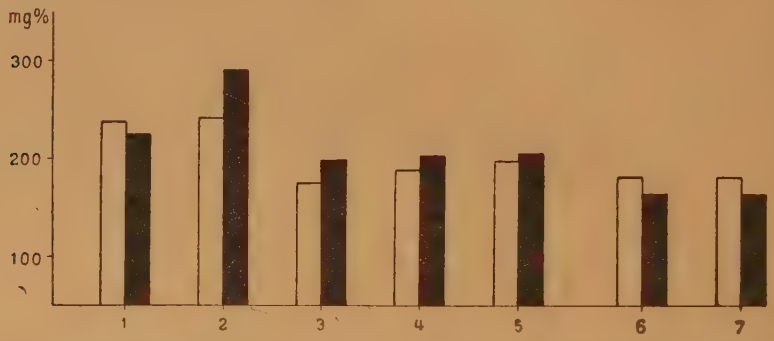

Abb. 4: Cholesteringehalt des Blutserums nach hochdosierter peroraler Zufuhr von α-Tokopherolacetat.

1. Gravidität mens 2—4 5 Fälle.
2. „ „ 8—9 5 „
3. Aborte (normales Blutbild) 6 Fälle.
4. Gemischte abgeheilte gynaekologische Fälle ohne Temperatursteigerung 29 Fälle.
5. Genitalcarcinome 10 Fälle.
6. Aborte mit Anämie unter 60 % (akute und subakute sekundäre Anämie) 4 Fälle.
7. Diagnose wie 4 (Anämie unter 60 %) 2 Fälle.

Die Abbildungen 4 und 5 lassen mit Ausnahme von anämischen Patienten fast durchweg eine Erhöhung des Cholesteringehaltes des Blutserums nach α-Tokopherolacetatgaben erkennen. Die Werte bei Schwangeren mens 2—4 halten sich innerhalb der Fehlergrenze. Möglicherweise läßt sich gegenüber den bei Gra-

viden mens 8—9 gefundenen Werten dieses Ergebnis auf die niedrigere Dosierung des α-Tokopherolacetates zurückführen. Die durchschnittlichen Ausgangswerte sind in beiden Fällen nahezu gleich hoch. Bei Graviden mens 8—9 fand sich nach Gabe von 60 mg α-Tokopherolacetat nach 2 Tagen eine erhebliche Steigerung der Cholesterinwerte des Blutserums. Eindrucksvoll zeigt die Abbildung 4, daß die Blutcholesterinwerte bei Graviden sowohl vor, als auch nach α-Tokopherolacetatgaben weit über das Niveau der anderen Fälle hinausragen. Dagegen fallen die niedrigen Ausgangswerte bei Aborten sofort ins Auge. Beim Abort findet man bei normalem Haemoglobingehalt eine erhebliche Steigerung der Cholesterinwerte; bei Patienten mit akuter bis subakuter sekundärer Anämie (unter 60% Haemoglobin) findet sich ein deutlicher Abfall der Cholesterinwerte im Blutserum. Aehnlich sind die Ergebnisse bei gemischten abgeheilten gynaekologischen Erkrankungen. Bei diesen Betrachtungen muß man allerdings nochmals auf die verhältnismäßig geringe Anzahl von Fällen hinweisen. Auch bei Patienten mit Genitalcarcinomen, die während unserer Versuche kombinierte Radium-Röntgen-Bestrahlungen bekamen, fand sich ein mäßiger Anstieg des Blutcholeteringehaltes.

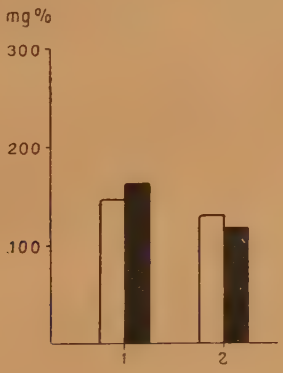

Abb. 5: Gegenüberstellung von gynaekologischen und geburtshilflichen Fällen mit normalem rotem Blutbild und solchen mit akuter und subakuter sekundärer Anämie.

1. 55 Fälle mit normalem rotem Blutbild.
2. 6 Fälle mit Anämie unter 60 %.

Abbildung 5 zeigt nochmals die Gegenüberstellung der Veränderungen des Blutcholesteringehaltes bei normalem rotem

Blutbild und Anämie. In dieser Zusammenstellung sind die Fälle ohne Rücksicht auf die Diagnose zusammengefaßt. Hier erkennt man eine Steigerung der Cholesterinwerte bei Patienten mit normalem Haemoglobingehalt und einen Abfall bei anämischen Patienten.

Beziehungen des Cholesterinspiegels des Blutserums zu weißem Blutbild, Blutsenkung, Blutdruck und Temperatur waren nicht erkennbar.

Zusammenfassung.

1. Steigerung des Blutcholesterins nach α-Tokopherolacetatgaben in größeren Dosen bei normalem rotem Blutbild.

2. Abfall des Blutcholesterins bei sekundären Anämen.

3. Keine Beziehungen des Blutcholesterins zu Blutdruck, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Temperatur und Leukocytenwerten.

4. Bestätigung der bisherigen Erfahrungen über den hohen Blutcholesterinspiegel in der zweiten Hälfte der Gravidität und den niedrigen Cholesterinspiegel des Blutserums bei Anämien.

Literaturangaben.

C. Kaufmann: Beitrag zur path. Anat. 84, 453 (1930).
Beziehungen zwischen weiblichem Sexualhormon und Blutcholesterin.

Marlise Knell: Arch. gynaek. 150, 176 (1932).
Beeinflußt das spezifische Hormon des Corpus luteum den Blutcholesteringehalt? Beitrag zur Physiologie des Blutcholesteringehaltes beim Kaninchen.

Alexander Sturm: Lehrbuch der Speziellen path. Physiologie. Stoffwechsel.

Okoy C. S.: J. biol. Chem. (Am.) 72/261 (1927)

Bloor: J. biol. Chem. (Am.) 80/443 (1928), 86/291 (1930).

Boyd: J. biol. Chem. (Am.) 108/607 (1935).

Bürger: Erg. Innere Medizin 34 (1928).

Westphal: Handbuch. Innere Sekretion 2 (1930).

Bomskov: Methodik der Hormonforschung, 2. Bd.

Autenrieth und Funk: Münch. med. Wochenschrift 1913, Nr. 23, S. 1243.

Lebenslauf.

Am 25. März 1915 wurde ich, Kurt Hoffmann, als Sohn des Coloristen Wilhelm Hoffmann und seiner Ehefrau Auguste geb. Keller in Wiesbaden-Biebrich geboren. Ich besuchte Schulen in Wiesbaden-Biebrich, Jägerndorf (damals Tschechoslowakei) und in Frankfurt a. M. Nach bestandenem Abitur und Ableistung des Arbeitsdienstes immatrikulierte ich mich an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt a. M. zum Studium der Chemie. Nach einem Semester wechselte ich zum Medizinstudium über. Mit Ausnahme eines Semesters in Berlin studierte ich in Frankfurt a. M., wo ich im Sommer 1940 mein Staatsexamen ablegte.

41/27